

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 11/07/2018.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA ANIMAL

Defesa de Dissertação

EFEITO DOS AINES NA FERTILIDADE, PERDA GESTACIONAL
PRECOCE E MOBILIDADE EMBRIONÁRIA DE ÉGUAS
RECEPTORAS DE EMBRIÃO

CAROLINA TIEMI CARDOSO OKADA

Botucatu - SP

2017



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA ANIMAL

Defesa de Dissertação

EFEITO DOS AINES NA FERTILIDADE, PERDA GESTACIONAL
PRECOCE E MOBILIDADE EMBRIONÁRIA DE ÉGUAS
RECEPTORAS DE EMBRIÃO

CAROLINA TIEMI CARDOSO OKADA

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia da Universidade
Estadual Paulista Júlio de
Mesquita Filho, Campus Botucatu,
para obtenção do título de mestre
em Biotecnologia Animal, área de
Reprodução Animal.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Alvarenga

Botucatu - SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Okada, Carolina Tiemi Cardoso.

Efeito dos AINEs na fertilidade, perda gestacional precoce e mobilidade embrionária de éguas receptoras de embrião / Carolina Tiemi Cardoso Okada. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Marco Antonio Alvarenga

Capes: 50504002

1. Égua - Reprodução. 2. Agentes anti-inflamatórios.
3. Transferência de embriões. 4. Fecundidade.

Palavras-chave: Antiinflamatório não esteroide;
Ciclooxigenase; Mobilidade embrionária; Transferência de embrião.

Nome da autora: Carolina Tiemi Cardoso Okada

Título: Efeito dos aines na fertilidade, perda gestacional precoce e mobilidade
embrionária de éguas receptoras de embrião

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marco Antonio Alvarenga

Presidente e Orientador

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu.

Prof. Dr. Fernanda da Cruz Landim

Membro

Departamento de Reprodução Animal e Radiologia Veterinária

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Claudia Barbosa Fernandes

Membro

Departamento de Reprodução Animal

FMVZ – USP – São Paulo

Data da defesa: 11 de Julho de 2017

Dedicado a: Cleuza Maria Cardoso e Toshiro Okada

Dedico esse trabalho aos meus pais Cleuza e Toshiro, que me ensinaram o verdadeiro valor da vida, a ser honrada e a me dedicar ao máximo para conquistar meus objetivos.

Sempre apoiaram meu sonho de ser médica veterinária, mesmo que para isso ainda continuem investindo tempo e amor para que eu vença todas as etapas. Minha gratidão e amor serão eternos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que tornou tudo possível e me proporcionou momentos únicos de aprendizado.

Agradeço aos meus pais Cleuza e Toshiro, por me apoiar todo o tempo e acreditar no meu sonho junto comigo. Estão presentes na minha vida em todos os momentos mesmo longe. Vocês são meus modelos de vida e meu porto seguro, deixá-los orgulhosos é a minha maior alegria.

Ao meu namorado César Araújo, por todo amor, companheirismo e por estar ao meu lado nos dias bons e nos difíceis, sempre me fazendo ver o lado bom e de aprendizado que cada situação pode trazer.

Ao Rafael Goretti, por ceder gentilmente os dados para a realização de parte desse experimento e por toda a ajuda durante as análises.

Ao meu orientador Marco Antonio Alvarenga, pela oportunidade e ensinamentos.

À Veridiana Andrade, por toda a ajuda no decorrer do experimento, pelo companheirismo e amizade.

Aos professores Nereu, Papa, Eunice, Fernanda, Fabiana, José Dell'Aqua, Meira e João por compartilhar comigo ensinamentos e experiências profissionais.

A todos os amigos pós-graduandos da FMVZ que tornaram os dias mais alegres, obrigada por dividir comigo o que aprenderam.

A todos os alunos, estagiários e funcionários que me ajudaram a realizar esse experimento e a cuidar das éguas.

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 2

Artigo II

- Figura 1 - Modelo representativo de útero de uma égua dividido em 9 partes segundo Ginther [13]. (A) Mobilidade do embrião equino por uma hora, pré-tratamento. (B) Mobilidade embrionária por 1 hora pós-tratamento com FM..... 48

LISTA DE TABELAS

Capítulo 2

Artigo II

Tabela 1 -	Tabela 1: Resultados e análise descritiva dos parâmetros da mobilidade embrionária (movimentação por hora). ((a,b) Letras minúsculas significam diferença entre as colunas, $p < 0,05$. (C x T x 24T). (A,B) letras maiúsculas significam diferenças entre as linhas, $p < 0,05$. (FM x FIRO x ML)).....	49
------------	--	----

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AA	Ácido araquidônico
AINE	Antiinflamatório não esteroide
AM	Ácido meclofenâmico
CL	Corpo lúteo
COX	Enzima ciclooxigenase
CRYAB	<i>Crystallin alpha B</i>
EPF	<i>Early pregnancy fator</i>
EPSI	Inibidor da síntese de prostaglandina endometrial
FAO	<i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FIRO	Firocoxib
FM	Flunixin meglumine
FSH	Hormônio foliculo estimulante
GTP	Guanosina trifosfato
HSPB7	<i>Heat shock protein family B (small) member 7</i>
HSPB8	<i>Heat shock protein family B (small) member 8</i>
IBGE	Instituto brasileiro de geografia e estatística
IETS	<i>International Embryo Technology Society</i>
IFN δ	Interferon-delta
IGF-1	<i>Insulin-like growth factors</i>
kDa	Quilodalton
LH	Hormônio luteinizante

ML	Meloxicam
PEP	Perda embrionária precoce
PGP	Perda gestacional precoce
PGE	Prostaglandina E
PGF	Prostaglandina F
PGFM	Metabólito de prostaglandina F
PGI	Prostaglandina I
PKC	Enzima proteína quinase C
PTGER2	Receptor de prostaglandina E, tipo 2
PTGER3	Receptor de prostaglandina E, tipo 3
PTGER4	Receptor de prostaglandina E, tipo 4
PTGES	Enzimas prostaglandina E sintase
PTGES	Enzima prostaglandina E sintase
PTGFR	Receptor de prostaglandina F
PTGFS	Prostaglandina F sintase
PTGS	Enzima prostaglandina endoperoxido sintase
PTGS1	Enzima prostaglandina sintase 1
PTGS2	Enzima prostaglandina sintase 2
RNAm	Ácido ribonucleico mensageiro
TE	Transferência de embrião

Sumário

CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO	2
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 PROSTAGLANDINAS NO SISTEMA REPRODUTOR DA ÉGUA.....	3
2.2 RECONHECIMENTO MATERNO DA GESTAÇÃO EM ÉGUAS.....	6
2.3 USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES EM RECEPTORAS DE EMBRIÃO .	14
3. REFERÊNCIAS.....	18
HIPÓTESE	31
OBJETIVOS	31
CAPÍTULO 2	32
Artigo I.....	33
1. INTRODUÇÃO	34
2 MATERIAL E MÉTODO	35
2.1 Local e Animais.....	35
2.2 Critério de seleção	35
2.3 Transferência de Embrião	36
2.4 Tratamento	36
2.5 Análise Estatística.....	37
3. RESULTADOS	37
4. DISCUSSÃO	37
5. REFERÊNCIAS.....	39
Artigo II.....	44
1 INTRODUÇÃO	46
2 MATERIAL E MÉTODO	47
2.1 Local e Animais.....	47
2.2 Avaliações ultrassonográficas de mobilidade embrionária	47
2.3 Tratamentos.....	48
2.4 Análise Estatística.....	49
3 RESULTADOS	49
4. DISCUSSÃO	50
5 REFERÊNCIAS.....	51

OKADA, C. T. C. Efeito dos aines na fertilidade, perda gestacional precoce e mobilidade embrionária de éguas receptoras de embrião. Botucatu 2017, 70p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

RESUMO

A administração de antiinflamatórios não esteroides (AINEs) no momento da transferência de embrião em éguas é empregada usualmente para conter a inflamação uterina e produção de prostaglandina F2 α (PGF2 α), na tentativa de evitar a luteólise. No entanto, estes fármacos podem prejudicar a produção de prostaglandinas pelo concepto e alterar o mecanismo de mobilidade embrionária e reconhecimento materno fetal. Nesse estudo foi avaliada a ação do flunixin meglumine (FM) em um grande número de receptoras de embrião (n=409) em um centro comercial de reprodução equina, verificando estatisticamente a ação deste medicamento na taxa de prenhez e perda gestacional precoce. Os animais foram divididos em dois grupos (FM e controle), recebendo uma única aplicação de FM na dose de 1,1mg/kg imediatamente após a transferência de embrião em éguas alternadas para correta randomização. A taxa de prenhez aos 15 dias do grupo controle foi de 70,95% e a do grupo tratado 75,22%, sem diferença entre os grupos (p=0,3337). Aos 60 dias o grupo controle apresentou taxa de prenhez de 65,22% e o grupo tratado de 65,92%, sem diferença estatística (p>0,05). No entanto, foi observado que a perda embrionária até 60 dias do grupo controle foi 5,03% e no grupo tratado 10,0%, havendo tendência (p=0,0578) para perda gestacional precoce. Em um segundo experimento, AINEs de outras categorias como COX-2 seletivo: firocoxibe e COX-2 preferencial: Meloxicam foram determinados a fim de tentar estabelecer um tratamento antiinflamatório menos prejudicial à fase de mobilidade embrionária. A comparação dos AINEs foi mensurada de acordo com a quantidade de movimentos realizados pela vesícula embrionária após o pico de concentração plasmática de cada fármaco a partir de ultrassonografias seriadas. Os animais foram separados em 3 grupos de 10 éguas cada (flunixin meglumine, firocoxib e meloxicam) e, a partir da confirmação da gestação aos 12 dias, foram iniciadas ultrassonografias por meio de palpação retal a cada 5 minutos durante 1 hora com o propósito de mapear a localização do embrião e o número de seus movimentos. A

segunda série de ultrassonografias foi realizada após o pico plasmático de cada AINE estabelecido por grupo e a terceira série após 24 horas da aplicação do fármaco. A dose para o FM foi de 1,1 mg/kg, para o firocoxib 0,2 mg/kg e para o meloxicam 0,6 mg/kg. O grupo FM apresentou média de movimentos embrionários por hora de 5.8 ± 0.3 durante o momento controle e depois do tratamento 2.3 ± 0.5 , correspondendo uma queda de 60%. No grupo que recebeu meloxicam o número de movimentos do embrião no momento controle foi de 5.9 ± 0.3 , diminuindo para 1.9 ± 0.3 durante o pico sérico do medicamento, representando queda de 67%. Contudo, o firocoxib não modificou os padrões de movimentação embrionária da hora controle (5.7 ± 0.4) para a hora após tratamento (5.8 ± 0.3), sugerindo que o fármaco não interferiu com a mobilidade do concepto. Após 24 horas do tratamento todos os parâmetros de mobilidade estavam dentro da normalidade, indicando que não há efeito colateral permanente do FM e meloxicam. Em conclusão, o firocoxib foi o único AINE relatado nesse estudo que não alterou a mobilidade embrionária, sendo considerado mais seguro para ser administrado em éguas no início da gestação.

Palavras-chave: Antiinflamatório não esteroide, ciclooxigenase, transferência de embrião, reconhecimento materno da gestação.

OKADA, C. T. C. Effect of NSAIDs on fertility, early pregnancy loss and embryo mobility in recipients mares. Botucatu 2017, 70p. Thesis (Master degree) – Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Botucatu city, São Paulo State University “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

ABSTRACT

The administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) at the time of embryo transfer is usually used to inhibit uterine inflammation and prostaglandin F2 α (PGF2 α) production in an attempt to prevent luteolysis. However, these drugs may impair the production of prostaglandins by the conceptus and alter the mechanism of embryo mobility and maternal fetal recognition. In this study, the action of flunixin meglumine (FM) was evaluated in a large number of embryo recipients mares (n = 409) at a commercial center of equine reproduction, stating the action of this drug on the pregnancy rate and early pregnancy loss. The animals were divided into two groups (FM and control), receiving a single FM application at the dose of 1.1mg / kg immediately after the embryo transfer in alternate mares for correct randomization. The pregnancy rate at 15 days in the control group was 70.95% and 75.22% on the treated group, with no difference between groups (p = 0.3337). At 60 days the control group presented a pregnancy rate of 65.22% and the treated group of 65.92%, with no statistical difference (p > 0.05). Nevertheless, it was observed that the pregnancy loss up to 60 days in the control group was 5.03% and in the treated group 10.0%, with a trend (p = 0.0578) to early pregnancy loss. In a second experiment NSAIDs of other categories as selective COX-2: firocoxib and preferential COX-2: meloxicam were determined in order to try to establish an anti-inflammatory treatment less damaging to the stage of embryonic mobility. The comparison of NSAIDs was measured according to the number of movements performed by the embryonic vesicle after the peak plasma concentration of each drug beginning at serial ultrasonography. The animals were separated into 3 groups of 10 mares each (flunixin meglumine, firocoxib and meloxicam) and from the confirmation of pregnancy at 12 days, ultrasonography was started by rectal palpation every 5 minutes during 1 hour for mapping the location of the embryos and the number of its movements. The second series of ultrasound was performed after each NSAID peak plasma established per group and the third series was performed after 24 hours after application of the drug. For FM, a therapeutic dose of 1.1 mg/kg was used, for firocoxib the dose was 0.2 mg/kg and for meloxicam the dose was

0.6 mg/kg. The FM group showed average of embryonic movements per hour of 5.8 ± 0.3 for the time control and after treatment 2.3 ± 0.5 , representing a decrease of 60%. In the group receiving meloxicam the number of movements of the embryo at the time of the control was 5.9 ± 0.3 , decreasing to 1.9 ± 0.3 during the serum peak of the drug, representing a reduction of 67%. However, firocoxib did not modify the patterns of embryonic movement of the control hour (5.7 ± 0.4) for the hour after treatment (5.8 ± 0.3), suggesting that the drug did not interfere with the conceptus mobility. After 24 hours of treatment all mobility parameters were within normal range, indicating that there is no permanent side effect of FM and meloxicam. In conclusion, firocoxib was the only NSAID reported in this study that did not alter embryonic mobility, being considered safer to be administered in mares at the beginning of gestation.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory, cyclooxygenase, embryo transfer, embryo mobility.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

A transferência de embrião (TE) na espécie equina foi descrita pela primeira vez em 1972, sendo difundida para uso comercial a partir dos anos 80. A princípio a técnica foi utilizada em éguas idosas, com histórico de subfertilidade, problemas músculo-esqueléticos e abortamentos subsequentes. Atualmente a TE também é indicada para animais de alto desempenho atlético e valor zootécnico, em combinação com outras biotecnologias para ampliar os tratamentos e o número de descendentes por animal (HARTMAN, 2011; SAMPER; PYCOCK; MCKINNON, 2007).

A eficiência do método é prejudicada pela possibilidade de contaminação uterina durante o procedimento, a excessiva manipulação da cérvix pelo técnico e o próprio contato do embrião no útero da receptora podem promover uma resposta inflamatória momentânea que, apesar de subclínica, pode liberar quantidades suficientes de prostaglandina F₂ α (PGF₂ α), consequente luteólise e perda embrionária precoce (KASK; ODENSVIK; KINDAHL, 1997; NEELY; STABENFELDT; SAUTER, 1979).

Seguindo essa compreensão, Koblischke et al. (2008) menciona que a administração de antiinflamatórios não esteroides (AINE) no momento da TE é frequentemente empregado para conter a inflamação local e produção de PGF₂ α no endométrio. No entanto, o fármaco pode alterar o ambiente uterino, prejudicando o mecanismo de mobilidade embrionária e reconhecimento materno-fetal.

O embrião equino produz as prostaglandinas PGE-2, PGF e PGI-2, responsáveis pela sinalização ao útero (WATSON; SERTICH, 1989). As prostaglandinas liberadas pelo embrião possuem ação local e não atingem níveis séricos na égua suficientes para induzir luteólise (STOUT; ALLEN, 2002). A partir dessa sinalização, a vesícula embrionária ativa mecanismos desencadeadores da mobilidade no período que varia de 6 a 16 dias após a ovulação, que promove o deslocamento do embrião pelo lúmen uterino. Esse fenômeno é essencial para que ocorra o reconhecimento materno da gestação (LEITH; GINTHER, 1984). A migração do embrião por toda a superfície uterina garante a distribuição do fator anti-luteolítico adequadamente que inibe a produção de prostaglandina F₂ α que proporciona a manutenção da produção de progesterona e gestação (MCDOWELL et al., 1985).

O uso de AINEs na TE é justificado pela diminuição da inflamação e menor liberação de prostaglandina uterina após o procedimento, embora os efeitos que estes medicamentos causam no embrião, na mobilidade embrionária e no reconhecimento materno ainda não estejam totalmente esclarecidos. O propósito desse estudo foi elucidar o efeito dos AINEs na fertilidade, na perda gestacional precoce e na mobilidade embrionária de éguas receptoras de embrião.

3. REFERÊNCIAS

ABABNEH, M.; TROEDSSON, M.; MICHELSON, J.; SEGUIN, B. Partial characterization of an equine conceptus prostaglandin inhibitory factor. **Journal of reproduction and fertility. supplement**, v. 65, p. 607–613, 2000. Abstract.

ALLEN, W. R.; ROWSON, L. E. A. Control of the Mare's Oestrous Cycle by Prostaglandins. *Journal of reproduction and fertility*, v. 33, p. 539–543, 1973.

ATLI, M. O.; KURAR, E.; KAYIS, S. A.; ASLAN, S.; SEMACAN, A.; CELIK, S.; GUZELOGLU, A. Evaluation of genes involved in prostaglandin action in equine endometrium during estrous cycle and early pregnancy. **Animal Reproduction Science**, v. 122, n. 1–2, p. 124–132, 2010.

AXELROD, J.; BURCH, R. M.; JELSEMA, C. L. Receptor-mediated activation of phospholipase A2 via GTPbinding proteins: arachidonic acid and its metabolites as second messengers. **Tins**, v. 11, p. 117–123, 1988.

BARNES, R. J.; COMLINE, R. S.; JEFFCOTT, L. B.; MITCHELL, M. D.; ROSSDALE, P. D.; SILVER, M. Foetal and Maternal Plasma Concentrations of 13,14-Dihydro-15-Oxo-Prostaglandin F in the Mare During Late Pregnancy and at Parturition. **Journal of Endocrinology**, v. 78, p. 201–215, 1978.

BAZER, F. W.; ROBERTS, J. L.; VALLET, R. M.; SHARP, D. C.; THATCHER, W. W. Role of conceptus secretory products in establishment of pregnancy. *Journals of Reproduction & Fertility Ltd.*, 1986.

BERETTA, C.; GARAVAGLIA, G.; CAVALLI, M. COX-1 and COX-2 inhibition in

horse blood by phenylbutazone, flunixin, carprofen and meloxicam: An in vitro analysis. **Pharmacological Research**, v. 52, n. 4, p. 302–306, 2005.

BERRIDGE, M. J.; IRVINE, R. F. Inositol Trisphosphate, a Novel Second Messenger in Cellular Signal Transduction. **Nature**, v. 312, n. 22, p. 315–321, 1984.

BETTERIDGE, K. J.; EAGLESOME, M. D.; MITCHELL, D.; FLOOD, P. F.; BERIAULT, R. Development of horse embryos up to twenty two days after ovulation: observations on fresh specimens. **Journal of anatomy**, v. 135, n. Pt 1, p. 191–209, 1982.

BOERBOOM, D. Expression of Key Prostaglandin Synthases in Equine Endometrium During Late Diestrus and Early Pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 70, n. 2, p. 391–399, 2004.

BOERBOOM, D.; SIROIS, J. Molecular characterization of equine prostaglandin G/H synthase-2 and regulation of its messenger ribonucleic acid in preovulatory follicles. **Endocrinology**, v. 139, n. 4, p. 1662–1670, 1998.

BRINSKO, S. P.; BLANCHARD, T. L.; VARNER, D. D.; SCHUMACHER, J.; LOVE, C. C.; HINRICHS, K.; DAVID L. HARTMAN. **Manual of equine reproduction**. terceira edição, 2011.

BROOKS, P.; EMERY, P.; EVANS, J. F.; FENNER, H.; HAWKEY, C. J.; PATRONO, C.; SMOLEN, J.; BREEDVELD, F.; DAY, R.; DOUGADOS, M.; EHRICH, E. W.; GIJON-BAÑOS, J.; KVIEN, T. K.; VAN RIJSWIJK, M. H.; WARNER, T.; ZEIDLER, H. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. **Rheumatology (Oxford, England)**, v. 38, n. 8, p. 779–788, 1999.

BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, P. C.; KONTUREK, S. J.; SLIWOWSKI, Z.; PAJDO, R.; DROZDOWICZ, D.; PTAK, A.; HAHN, E. G. Classic NSAID and selective cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibitors in healing of chronic gastric ulcers. **Microscopy Research and Technique**, v. 53, n. 5, p. 343–353, 2001.

BURNS, P. J.; MORROW, C.; GILLEY, R. M.; PAPICH, M. G. Evaluation of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships for BioRelease Meloxicam Formulations in Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 30, n. 10, p. 539–

544, 2010.

CABRERA, T. Uso do ácido mefenâmico em receptoras de embriões equinos. Tese mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), 2012.

CAIADO, J. R. C.; FONSECA, F. A.; SILVA, J. F. S.; CAIADO, J. C. C.; FONTES, R. da S. Aplicação do flunixin meglumine antes da transferência não-cirúrgica de embriões em éguas da raça Mangalarga Marchador Application of flunixin meglumine before nonsurgical embryo transfer in Mangalarga Marchador breed mares. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 12, p. 11–15, 2005.

CAVANAGH, A. C.; MORTON, H. The purification of early pregnancy factor to homogeneity from human platelets and identification as chaperonin 10. **European Journal of Biochemistry**, v. 222, n. 2, p. 551–560, 1994.

CHAHADE, W. Antiinflamatórios não hormonais. **Einstein**, v. 6, n. Supl 1, p. 166–174, 2008.

CHAY, S.; WOODS, W. .; NUGENT, T.; BLAKE, J. M.; TOBIN, T. The pharmacology of Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the Horse: Flunixin Meglumine (Banamine). **Equine Practice**, 1982. .

COCHET, M.; VAIMAN, D.; LEFÈVRE, F. Novel interferon delta genes in mammals: Cloning of one gene from the sheep, two genes expressed by the horse conceptus and discovery of related sequences in several taxa by genomic database screening. **Gene**, v. 433, n. 1–2, p. 88–99, 2009.

COX, S.; DUDENBOSTEL, L.; SOMMARDAHL, C.; YARBROUGH, J.; SALEH, M.; DOHERTY, T. Pharmacokinetics of firocoxib and its interaction with enrofloxacin in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 35, n. 6, p. 615–617, 2012.

CROSSETT, B.; ALLEN, W. R.; STEWART, F. A 19 kDa protein secreted by the endometrium of the mare is a novel member of the lipocalin family. **Biochemical Journal**, v. 320, p. 137–143, 1996.

CUERVO-ARANGO, J.; DOMINGO-ORTIZ, R. Systemic treatment with high dose of flunixin-meglumine is able to block ovulation in mares by inducing hemorrhage and

luteinisation of follicles. **Theriogenology**, v. 75, n. 4, p. 707–714, 2011.

DE LEDINGHEN, V.; LIU, H.; ZHANG, F.; LO, C. R.; SUBBARAMAIAH, K.; DANNENBERG, A. J.; CZAJA, M. J. Induction of cyclooxygenase-2 by tumor promoters in transformed and cytochrome P450 2E1-expressing hepatocytes. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 1, p. 73–79, 2002.

EALY, A. D.; EROH, M. L.; SHARP, D. C. Prostaglandin H synthase Type 2 is differentially expressed in endometrium based on pregnancy status in pony mares and responds to oxytocin and conceptus secretions in explant culture. **Animal Reproduction Science**, v. 117, n. 1–2, p. 99–105, 2010.

ELLENBERGER, C.; WILSHER, S.; ALLEN, W. R.; HOFFMANN, C.; KÖLLING, M.; BAZER, F. W.; KLUG, J.; SCHOON, D.; SCHOON, H. A. Immunolocalisation of the uterine secretory proteins uterocalin, uteroferrin and uteroglobin in the mare's uterus and placenta throughout pregnancy. **Theriogenology**, v. 70, n. 5, p. 746–757, 2008.

FORD, S. P.; CHRISTENSON, L. K. Direct effects of oestradiol-17 beta and prostaglandin E-2 in protecting pig corpora lutea from a luteolytic dose of prostaglandin F-2 alpha. **Journal of reproduction and fertility Ltd**, v. 93, p. 203–209, 1991.

FRISO, A. M.; CYRINO, M. A.; TEORO, M. T.; ALVARENGA, M. A. Effect of firocoxib on ovulation and fertility rates of embryo donor mares. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 41, n. 2016, p. 74, 2016.

GAIVÃO, M. M. F.; STOUT, T. A. E. Maternal Recognition of Pregnancy in the Mare – a Mini Review. **Revista Lusófona Ciência e Medicina Veterinária**, v. 1, p. 5–9, 2007.

GASTAL, M. O.; GASTAL, E. L.; TORRES, C. A. A.; GINTHER, O. J. Effect of PGE2 on uterine contractility and tone in mares. **Theriogenology**, v. 50, n. 7, p. 989–999, 1998.

GIGUÈRE, S.; MACPHERSON, M. L.; BENSON, S. M.; COX, S.; MCNAUGHTEN, J. W.; POZOR, M. A. Disposition of firocoxib in late pregnant and early postpartum mares. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 2, p. 196–198, 2015.

GINTHER, O. J. Embryonic loss in mares: incidence, time of occurrence, and hormonal involvement. **Theriogenology**, v. 23, n. 1, p. 77–89, 1985.

GINTHER, O. J. Mobility of the early equine conceptus. **Theriogenology**, v. 19, n. 4, p. 401–408, 1983.

GINTHER, O. J. Equine Pregnancy: Physical interactions between uterus and conceptus. **AAEP proceedings**, v. 44, p. 73–104, 1998.

GIRSH, E.; WANG, W.; MAMLUK, R.; ARDITI, F.; FRIEDMAN, A.; MILVAE, R. A.; MEIDAN, R. Regulation of Endothelin-1 Expression in the Bovine Corpus Luteum: Elevation by Prostaglandin F2-alpha. **Endocrinology**, v. 137, n. 12, p. 5191–5196, 1996.

GRIFFIN, P. G.; GINTHER, O. J. Effects of day of estrus cycle, time of day, luteolysis, and embryo on uterine contractility in mares. **Theriogenology**, v. 39, 1993.

HABENICHT, A. J. R.; GOERIG, M.; GRULICH, J.; ROTHE, D.; GRONWALD, R.; LOTH, U.; SCHETTLER, G.; KOMMERELL, B.; ROSS, R. Human platelet-derived growth factor stimulates prostaglandin synthesis by activation and by rapid de novo synthesis of cyclooxygenase. **Journal of Clinical Investigation**, v. 75, n. 4, p. 1381–1387, 1985.

HAMBERG, M.; SVENSSON, J.; WAKABAYASHI, T.; SAMUELSSON, B. Isolation and Structure of Two Prostaglandin Endoperoxides That Cause Platelet Aggregation. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v. 71, n. 2, p. 345–349, 1974.

HARTMAN, D. L. Embryo Transfer. In: MCKINNON, A. O.; SQUIRES, E. L.; VAALA, W. E.; VARNER, D. D. (Ed.). **Equine Reproduction**. segunda edição, p. 2071–2079.2011.

HELMER, S. D.; GROSS, T. S.; NEWTON, G. R.; HANSEN, P. J.; THATCHER, W. W. Bovine trophoblast protein-1 complex alters endometrial protein and prostaglandin secretion and induces an intracellular inhibitor of prostaglandin synthesis in vitro. **J. Reprod. Fert.**, v. 87, p. 421–430, 1989.

HIGGINS, A. J.; LEES, P. The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Equine Veterinary**

Journal, v. 16, n. 3, p. 163–175, 1984.

JONES, D. A.; CARLTON, D. P.; MCINTYRE, T. M.; ZIMMERMAN, G. A.; PRESCOTT, S. M. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. **Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 12, p. 9049–9054, 1993.

KASK, K.; ODENSVIK, K.; KINDAHL, H. Prostaglandin F_{2α} release associated with an embryo transfer procedure in the mare. **Equine Veterinary Journal**, 1997. .

KASTELIC, J. P.; ADAMS, G. P.; GINTHER, O. J. Role of progesterone in mobility, fixation, orientation, and survival of the equine embryonic vesicle. **Theriogenology**, v. 27, n. 4, p. 655–663, 1987.

KLEIN, C.; SCOGGIN, K. E.; EALY, A. D.; TROEDSSON, M. H. T. Transcriptional profiling of equine endometrium during the time of maternal recognition of pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 83, n. 1, p. 102–113, 2010.

KLEIN, C.; TROEDSSON, M. H. T. Maternal recognition of pregnancy in the horse: A mystery still to be solved. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 23, n. 8, p. 952–963, 2011.

KOBLISCHKE, P.; KINDAHL, H.; BUDIK, S.; AURICH, J.; PALM, F.; WALTER, I.; KOLODZIEJEK, J.; NOWOTNY, N.; HOPPEN, H. O.; AURICH, C. Embryo transfer induces a subclinical endometritis in recipient mares which can be prevented by treatment with non-steroid anti-inflammatory drugs. **Theriogenology**, v. 70, n. 7, p. 1147–1158, 2008.

KVATERNICK, V.; POLLMEIER, M.; FISCHER, J.; HANSON, P. D. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 30, n. 3, p. 208–217, 2007.

LEITH, G. S.; GINTHER, O. J. Characterization of intrauterine mobility of the early equine conceptus. **Theriogenology**, v. 22, 1984.

LIMA, A. G.; COSTA, L. C. B.; ALVARENGA, M. A.; MARTINS, C. B. Does Clinical Treatment with Phenylbutazone and Meloxicam in the Pre-ovulatory Period

Influence the Ovulation Rate in Mares. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 50, n. 5, p. 771–775, 2015.

LUONG, C.; MILLER, A.; BARNETT, J.; CHOW, J.; RAMESHA, C.; BROWNER, M. F. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. **Nature Structural Biology**, v. 3, p. 927–933, 1996.

MAGNESS, R. R.; HUIE, J. M.; HOYER, G. L.; HUECKSTEADT, T. P.; REYNOLDS, L. P.; SEPERICH, G. J.; WHYSONG, G.; WEEMS, C. W. Effect of chronic ipsilateral or contralateral intrauterine infusion of prostaglandin E2 (PGE2) on luteal function of unilaterally ovariectomized ewes. **Prostaglandins and Medicine**, v. 6, p. 389–401, 1981.

MCCANN, M. E.; ANDERSEN, D. R.; ZHANG, D.; BRIDEAU, C.; BLACK, W. C.; HANSON, P. D.; HICKEY, G. J. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 65, n. 4, p. 503–512, 2004.

MCDOWELL, K. J.; SHARP, D. C. Maternal Recognition of pregnancy. In: **Equine Reproduction**. segunda edição, p. 2200–2210.2011.

MCDOWELL, K. J.; SHARP, D. C.; FAZLEABAS, a T.; ROBERTS, R. M. Two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis of proteins synthesized and released by conceptuses and endometria from pony mares. **Journal of reproduction and fertility**, v. 89, n. 1, p. 107–115, 1990.

MCDOWELL, K. J.; SHARP, D. C.; GRUBAUGH, W.; THATCHER, W. W.; WILCOX, C. J. Restricted Conceptus Mobility Results in Failure of Pregnancy Maintenance in Mares. **Biology of Reproduction**, v. 39, p. 340–348, 1988.

MCDOWELL, K. J.; SHARP, D. C.; PECK, L. S.; CHEVES, L. L. Short Report - Effect of restricted conceptus mobility on maternal recognition of pregnancy in mares. **Equine Veterinary Journal**, v. 17, n. 53, p. 23–24, 1985.

MCLEAN, M. P.; BILLHEIMER, J. T.; WARDEN, K. J.; IRBY, R. B. Prostaglandin f2-alpha mediates ovarian sterol carrier protein-2 expression during luteolysis. **Endocrinology**, v. 136, n. 11, p. 4963–4972, 1995.

MERKL, M.; ULBRICH, S. E.; OTZDORFF, C.; HERBACH, N.; WANKE, R.; WOLF, E.; HANDLER, J.; BAUERSACHS, S. Microarray analysis of equine endometrium at days 8 and 12 of pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 83, n. 5, p. 874–86, 2010.

MITCHELL, J. A.; AKARASEREENONT, P.; THIEMERMANN, C.; FLOWER, R. J.; VANE, J. R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 90, n. 24, p. 11693–11697, 1993.

MONICK, M. M.; ROBEFF, P. K.; BUTLER, N. S.; FLAHERTY, D. M.; BRENT CARTER, A.; PETERSON, M. W.; HUNNINGHAKE, G. W. Phosphatidylinositol 3-kinase activity negatively regulates stability of cyclooxygenase 2 mRNA. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 36, p. 32992–33000, 2002.

MORTON, H.; CAVANAGH, A. C.; ATHANASAS-PLATSI, S.; QUINN, K. A.; ROLFE, B. E. Early pregnancy factor has immunosuppressive and growth factor properties. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 4, p. 411–422, 1992.

NEEDLEMAN, P.; TRUK, J.; JAKSCHIK, B. A.; MORRISON, A. R.; LEFKOWITH, J. B. Arachidonic Acid Metabolism. **Annual Review of Biochemistry**, v. 55, n. 1, p. 69–102, 1986.

NEELY, D. P.; STABENFELDT, G. H.; SAUTER, C. L. The effect of exogenous oxytocin on luteal function in mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 55, n. 6, p. 303–308, 1979.

NOONAN, F. P.; HALLIDAY, W. J.; MORTON, H.; CLUNIE, G. J. A. Early pregnancy factor is immunosuppressive. **Nature**, v. 278, p. 649–651, 1979.

OHNUMA, K.; YOKOO, M.; ITO, K.; NAMBO, Y.; MIYAKE, Y. I.; KOMATSU, M.; TAKAHASHI, J. Study of early pregnancy factor (EPF) in equine (*Equus caballus*). **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 43, n. 3, p. 174–9, 2000.

ORIOLE, J. G.; SHAROM, F. J.; BETTERIDGE, K. J. Developmentally regulated changes in the glycoproteins of the equine embryonic capsule. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 99, p. 653–664, 1993.

PINTO, M. R.; MIRAGAYA, M. H.; BURNS, P.; DOUGLAS, R.; NEILD, D. M. Strategies for increasing reproductive efficiency in a commercial embryo transfer program with high performance donor mares under training. **Journal of Equine Veterinary Science**, v.54, p.93-97, 2017.

PURCELL, S. H.; BEAL, W. E.; GRAY, K. R. Effect of a CIDR insert and flunixin meglumine, administered at the time of embryo transfer, on pregnancy rate and resynchronization of estrus in beef cattle. **Theriogenology**, v. 64, n. 4, p. 867–878, 2005.

RABAGLINO, M. B.; RISCO, C. A.; THATCHER, M. J.; LIMA, F.; SANTOS, J. E. P.; THATCHER, W. W. Use of a five-day progesterone-based timed AI protocol to determine if flunixin meglumine improves pregnancy per timed AI in dairy heifers. **Theriogenology**, v. 73, n. 9, p. 1311–1318, 2010.

RAMBAGS, B. P. B.; VAN TOL, H. T. A.; VAN DEN ENG, M. M.; COLENBRANDER, B.; STOUT, T. A. E. Expression of progesterone and oestrogen receptors by early intrauterine equine conceptuses. **Theriogenology**, v. 69, n. 3, p. 366–375, 2008.

RESENDE, Á. M. D. E. Efeito do tratamento anti- inflamatório na histologia endometrial, produção de prostaglandina e taxa de gestação após transferência de embriões e / ou manipulação cervical em éguas. Universidade Federal de Lavras (UFLA), 2009.

RISCO, A. M.; REILAS, T.; MUILU, L.; KARESKOSKI, M.; KATILA, T. Effect of oxytocin and flunixin meglumine on uterine response to insemination in mares. **Theriogenology**, v. 72, n. 9, p. 1195–1201, 2009.

RIVERA DEL ALAMO, M. M.; REILAS, T.; KINDAHL, H.; KATILA, T. Mechanisms behind intrauterine device-induced luteal persistence in mares. **Animal Reproduction Science**, v. 107, n. 1–2, p. 94–106, 2008.

ROJER, H.; AURICH, C. Treatment of persistent mating-induced endometritis in mares with the non-steroid anti-inflammatory drug vedaprofen. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 45, n. 6, p. 2009–2011, 2010.

SAMPER, J. C.; PYCOCK, J. F.; MCKINNON, A. o. **Current Therapy In Equine**

Reproduction. primeira edição. saunders elsevier, 2007.

SAMUELSSON, B.; GOLDYNE, M.; GRANSTROM, E.; HAMBERG, M.; HAMMARSTROM, S.; MALMSTEN, C. Prostaglandins and Thromboxanes. **Annual Review of Biochemistry**, v. 47, p. 997–1029, 1978.

SCENNA, F. N.; HOCKETT, M. E.; TOWNS, T. M.; SAXTON, A. M.; ROHRBACH, N. R.; WEHRMAN, M. E.; SCHRICK, F. N. Influence of a prostaglandin synthesis inhibitor administered at embryo transfer on pregnancy rates of recipient cows. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, v. 78, n. 1–4, p. 38–45, 2005.

SHARP, D. C. The early fetal life of the equine conceptus. **Animal Reproduction Science**, v. 60–61, p. 679–689, 2000.

SHIMIZU, T.; WOLFE, L. S. Review: Arachidonic Acid Cascade and Signal Transduction. **Journal of Neurochemistry**, v. 55, No 1, p. 1–15, 1990.

SILVA, L. A.; GASTAL, E. L.; BEG, M. A.; GINTHER, O. J. Changes in Vascular Perfusion of the Endometrium in Association with Changes in Location of the Embryonic Vesicle in Mares. **Biology of Reproduction**, v. 72, p. 755–761, 2005.

SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. **Pharmacological Reviews**, v. 56, n. 3, p. 387–437, 2004.

SIROIS, J.; DORÉ, M. The late induction of prostaglandin G/H synthase-2 in equine preovulatory follicles supports its role as a determinant of the ovulatory process. **Endocrinology**, v. 138, n. 10, p. 4427–4434, 1997.

SIROIS, J.; SIMMONS, D. L.; RICHARDS, J. S. Hormonal regulation of messenger ribonucleic acid encoding a novel isoform of prostaglandin endoperoxide H synthase in rat preovulatory follicles. Induction in vivo and in vitro. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 16, p. 11586–11592, 1992.

SKIDMORE, J. A. Reproduction in dromedary camels: an update. **Animal Reproduction**, v. 2, p. 161–171, 2006.

SPINOSA, H. de S.; GÓRNIAK, S. L.; MARIA MARTHA BERNARDI. **Farmacologia aplicada a medicina veterinária**. quarta edição. 2006.

STABENFELDT, G. H.; HUGHES, J. P.; NEELY, D. P.; KINDAHL, H.; LIU, I.; PASCOE, D. Endogenous and Exogenous Manipulation of the Corpus Luteum of the mare. **Advances in Animal and Comparative Physiology**, v. 20, p. 133–139, 1981.

STAEMPFLI, S. A. Prostaglandins. In: MCKINNON, A. O.; SQUIRES, E. L.; VAALA, W. E.; VARNER, D. D. **Equine Reproduction**. Terceira edição. p. 1797–1803, 2011.

STARBUCK, G. R.; STOUT, T. a; LAMMING, G. E.; ALLEN, W. R.; FLINT, a P. Endometrial oxytocin receptor and uterine prostaglandin secretion in mares during the oestrous cycle and early pregnancy. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 113, n. 2, p. 173–179, 1998.

STEWART, F.; CHARLESTON, B.; CROSSETT, B.; BARKER, P. J.; ALLEN, W. R. A novel uterine protein that associates with the embryonic capsule in equids. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 105, p. 65–70, 1995.

STOUT, T. A. E.; ALLEN, W. R. Role of prostaglandins in intrauterine migration of the equine conceptus. **Reproduction**, v. 121, n. 5, p. 771–775, 2001.

STOUT, T. A. E.; ALLEN, W. R. Prostaglandin E2 and F2 α production by equine conceptuses and concentrations in conceptus fluids and uterine flushings recovered from early pregnant and dioestrous mares. **Reproduction**, v. 123, n. 2, p. 261–268, 2002.

STOUT, T. A. E.; MEADOWS, S.; ALLEN, W. R. Stage-specific formation of the equine blastocyst capsule is instrumental to hatching and to embryonic survival in vivo. **Animal Reproduction Science**, v. 87, n. 3–4, p. 269–281, 2005.

SUGIMOTO, Y.; NARUMIYA, S. Prostaglandin E receptors. **Journal of Biological Chemistry**, v. 282, n. 16, p. 11613–11617, 2007.

TAKAGI, M.; NISHIMURA, K.; OGURI, N.; OHNUMA, K.; ITO, K.; TAKAHASHI, J.; YASUDA, Y.; MIYAZAWA, K.; SATO, K. Measurement of early pregnancy factor activity for monitoring the viability of the equine embryo. **Theriogenology**, v. 50, n. 2, p. 255–262, 1998.

TASAKA, A. C. Antiinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.; GÓRNIK, S.;

BERNARDI, M. M. (Ed.). **Farmacologia Aplicada a Medicina Veteriária**. quarta edição. Guanabara koogan, p. 257–271, 2006.

TSUJII, M.; DUBOIS, R. N. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. **Cell**, v. 83, n. 3, p. 493–501, 1995.

TSUJII, M.; KAWANO, S.; TSUJI, S.; SAWAOKA, H.; HORI, M.; DUBOIS, R. N. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. **Cell**, v. 93, n. 5, p. 705–716, 1998.

VAN DORP, D. A.; BEERTHUIS, R. K.; NUGTEREN, D. H.; VONKEMAN, H. The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid Prostaglandin and related factors. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 90, p. 204–207, 1964.

VAN NIEKERK, C. H.; GERNEKE, W. H. Persistence and parthenogenic cleavage of tubal ova in the mare. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, v. 33, n. July 1965, p. 195–232, 1966.

VERNON, M. W.; ZAVY, M. T.; ASQUITH, R. L.; SHARP, D. C. Prostaglandin F2alpha in the equine endometrium: steroid modulation and production capacities during the estrous cycle and early pregnancy. **Biology of Reproduction**, v. 25, n. 3, p. 581–589, 1981.

VON KRUEGER, X.; HEUWIESER, W. Effect of flunixin meglumine and carprofen on pregnancy rates in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 11, p. 5140–6, 2010.

WALTERS, K. W.; ROSER, J. F.; ANDERSON, G. B. Maternal-conceptus signalling during early pregnancy in mares: Oestrogen and insulin-like growth factor I. **Reproduction**, v. 121, n. 2, p. 331–338, 2001.

WÅNGGREN, K.; STAVREUS-EVERS, A.; OLSSON, C.; ANDERSSON, E.; GEMZELL-DANIELSSON, K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. **Human Reproduction**, v. 23, n. 10, p. 2359–2368, 2008.

WATSON, E. D.; SERTICH, P. L. Prostaglandin production by horse embryos and the effect of co-culture of embryos with endometrium from pregnant mares. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 87, n. 1, p. 331–336, 1989.

WEBER, A.; VANDERWALL, K.; FREEMAN, A.; WOODS, G. L. Prostaglandin E2 Secretion by Oviductal Transport-Stage Equine Embryos. **Biology of Reproduction**, v. 45, p. 540–543, 1991.

WEBER, J. A.; WOODS, G. L.; FREEMAN, D. A.; VANDERWALL, D. K. PROSTAGLANDIN E2 SECRETION BY DAY-6 TO DAY-9 EQUINE EMBRYOS. **Prostaglandins**, v. 43, n. 1, 1992.

WEITHENAUER, J.; SHARP, D. C.; MCDOWELL, K. J.; SEROUSSI, M.; SHEERIN, P. Characterisation of the equine conceptus prostaglandin inhibitory product. *Biology of Reproduction*, v. 36, n. Abstract 329, 1987. *Apud* STOUT, T. A. E. Embryo – maternal communication during the first 4 weeks of equine pregnancy. **Theriogenology**, v. 86, p. 349–354, 2016.

WILDE, M. H.; DINGER, J. E.; HOAGLANG, T. A.; WOODY, R. L.; GRAVES-HOAGLAND, C. O. The effects of cervical dilation on plasma pgfm, progesterone and the duration of luteal function in diestrous mares. **Theriogenology**, v. 32, n. 1236, p. 675–681, 1989.

ZAVY, M. T.; SHARP, D. C.; BAZER, F. W.; FAZLEABAS, A.; SESSIONS, F.; ROBERTS, R. M. Identification of stage-specific and hormonally induced polypeptides in the uterine protein secretions of the mare during the oestrous cycle and pregnancy. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 64, n. 1, p. 199–207, 1982.

ZAVY, M. T.; VERNON, M. W.; SHARP, D. C.; BAZER, F. W. Endocrine aspects of early pregnancy in pony mares: A comparison of uterine luminal and peripheral plasma levels of steroids during the estrous cycle and early pregnancy. **Endocrinology**, v. 115, n. 1, p. 214–219, 1984.